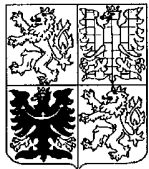


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31.07.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.08.1997 06.07.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/908819 1998/110511**
(33) Země priority: **US US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/US98/16103**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/07387**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 324

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 33/24
A 61 K 31/381
A 61 P 3/10

(71) Přihlašovatel:
NUTRITION 21, San Diego, CA, US;

(72) Původce:
McCarty Mark F., San Diego, CA, US;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití chromu a farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Použití chromu pro výrobu prostředku pro léčení diabetu typu II, podáváním kombinace tripikolinátu chromitého a biotinu postiženým jedincům. Orálně nebo parentálně jsou podávány dvě složky v denních dávkách, které zajišťují mezi 50 a 1000 µg chromu a mezi 25 µg a 200 mg biotinu, množství chromu a biotinu byla posuzována společně, aby byl zajištěn účinek větší než pouze aditivní. Dále je popsán farmaceutický prostředek, obsahující chrom ve formě tripikolinátu chromitého a biotin.

Použití chromu a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Tento vynález se týká léčení počátečních na inzulínu nezávislých stavů diabetu typu II u dospělých. Přesněji, tento vynález se vztahuje k léčení diabetu typu II podáváním pikolinátu chromitého a biotinu.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že diabetes melitus postihuje alespoň 10 milionů Američanů a další miliony mohou mít diabetes nepoznaně.

Při této formě choroby známé jako typ II, nezávislý na inzulínu nebo dospělý – počáteční (na rozdíl od juvenilní diabetes nebo typu I) pankreas často pokračuje v sekreci normálních množství inzulínu. Nicméně tento inzulín není účinný v prevenci příznaků diabetu, které zahrnují hypoglykemii, nepárový sacharidový metabolismus, glykosurii a zvýšenou inzulínovou citlivost. Pokud zůstávají tyto příznaky neléčeny, vedou často k prudkým komplikacím.

Běžné léky používané pro řízení diabetu typu II spadají do dvou tříd sloučenin: bihuanidy a sulfonylmočoviny. Má se za to, že bihuanidy, např. metformin, zabraňují nadměrné jaterní glukogenezi. Sulfonylmočoviny např. tolbutamid a glyburid snižují plazmatickou glukózu zejména stimulací sekrece inzulínu zvýšením účinku inzulínu v některých cílových tkáních a inhibicí syntézy jaterní glukózy.

U. S. patent 4,315,927 uvádí, že jsou-li savcům podávány vybrané esenciální kovy ve formě exogenně syntetizovaných koordinačních komplexů kyseliny pikolinové, jsou přímo dostupné pro absorpci aniž by docházelo ke kompetici s ostatními kovy. Tyto komplexy jsou bezpečné, nenákladné, biokompatibilní a lze je snadno vyrobit.

U. S. patent č. 5,087,623 popisuje podávání tripikolinátu chromitého za účelem léčení diabetu typu II v dávkách, které zajišťují mezi 50 a 500 mikrogramy chromu. U. S. doporučená denní povolená dávka (RDA tj. the Recommended Daily Allowance) je 50 až 200 mikrogramů. Ačkoli bylo pozorováno přesným indikátorem hladin krevní glukózy malé snížení glykozylovaného hemoglobinu, 10,4 % získaných hodnot po léčbě tripikolinátem chromitým se stále ještě nachází v diabetickém rozmezí.

Mezinárodní patentová přihláška č. PCT/US96/06493 uvádí podávání vysokých („supranutricionálních“) dávek chromu (1000 až 10000 µg/den) jedincům s diabetem typu II. Pacienti, kteří přijmou 1 000 mikrogramů chromu za den ve formě tripikolinátu chromitého, vykazují 30%ní snížení glykozylovaného hemoglobinu a podobné snížení u půstních a postprandiálních hladin glukózy.

Biotin je prostetickou skupinou pro mnoho karboxylačních reakcí, z nichž nejvýznamnější jsou pyruvátkarboxylóza, která se účastní v glukogenezi a doplnění cyklu kyseliny citronové a acetyl CoA karboxylóza, která hraje roli při biosyntéze mastných kyselin. Bezpečná a přiměřená doporučená denní dávka biotinu je 100 – 300 µg, ačkoli v předchozích klinických studiích nebyly pozorovány vedlejší účinky nebo toxicity při orálním dávkování biotinu až do 200 mg denně (Mock et al, in Present Knowledge in Nutrition, seventh edition, Ziegler, E. et al., eds., ILSI Press, Washington, DC, 1996, pp. 220-235). Bylo prokázáno, že supranutricionální dávky biotinu mají při léčbě diabetu terapeutickou hodnotu. Bylo prokázáno, že vysoká dávka orálně nebo parentálně podaného biotinu zlepšuje orální glukózovou toleranci u diabetických KK myši (Reddi et al., Life Sci., 42:1323 – 1330, 1988), u krys diabetizovaných injekcí streptozotocinu (Zhang et al., 16th International Congress of Nutrition, Montreal, 1997, abstract book, p. 264) a u prediabetických krys „Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats“ (Zhang et al., J. Nutr. Sci. Vitaminol, 42:517-526, 1996).

V klinické studii, Coggeshall et al. (Ann. N.Y. Acad. Sci, 447:387-392, 1985) demonstrovali, že denní dávka biotinu 16 mg snížila hladiny půstové plazmatické glukózy u diabetiků typu I, u nichž byly dočasně přerušeny injekce inzulínu. Maebashi et al. (J. Clin Biochem. Nutr. 14:211-218, 1993) prokázali, že podávání 3 mg biotinu třikrát denně špatně zvládaným diabetikům typu II mělo za následek zlepšení funkce pankreatických beta buněk, jak dokazuje fakt, že půstové hladiny inzulínu u subjektů léčených biotinem neklesaly, ačkoli silně klesaly hladiny glukózy.

Existuje neustálá potřeba léčby diabetu typu II. Tento vynález se přímo obrací k této potřebě zajištěním bezpečného, nenákladného bezdrogového léčebného prostředku.

Podstata vynálezu

Jedním provedením tohoto vynálezu je způsob pro snížení hyperglykemie a stabilizace hladiny sérové glukózy spočívající v podávání chromu jedinci v případě potřeby v dávce přibližně mezi 50 a 1 000 mikrogramů za den ve formě syntetického tripikolinátu chromitého v kombinaci s biotinem v dávce přibližně mezi 25 µg a 200 mg za den, přičemž množství tripikolinátu chromitého a biotinu byla posuzována společně, aby byl zajištěn více než aditivní účinek. Nejvhodnější množství chromu podávaného ve formě syntetického tripikolinátu chromitého je mezi 500 a 1 000 mikrogramy za den. Výhodné množství biotinu podávané za den je přibližně mezi 1 mg a 100 mg. V jednom aspektu tohoto preferovaného provedení je tripikolinát chromitý ve farmaceuticky přijatelném nosiči. Přednostně je biotin podáván orálně. Výhodné je, aby tripikolinát byl podáván orálně. V další části je tripikolinát chromitý podáván parentálně. V další části tohoto preferovaného provedení je podáván biotin parentálně.

Tento vynález zajišťuje též farmaceutické prostředky obsahující chrom ve formě syntetického tripikolinátu chromitého a biotin, v nichž je poměr chromu k biotinu přibližně mezi 2:1 a 1:200 (hmotnostní) množství tripikolinátu chromitého a biotinu jsou posuzována společně, aby byl zajištěn více než aditivní účinek. Dalším provedením vynálezu je použití syntetického tripikolinátu chromitého v množství zajišťujícím přibližně mezi 50 a 1 000 mikrogramy chromu za den v kombinaci s přibližně 25 µg a 200 mg biotinu za den pro snížení hyperglykemie a stabilizaci hladiny sérové glukózy jedince. Přednostně syntetický tripikolinát chromitý zajišťuje přibližně mezi 500 a 1 000 mikrogramy chromu za den. Je výhodné, je-li biotin přítomen v množství přibližně mezi 1 mg a 100 mg. V jedné části tohoto preferovaného provedení jsou tripikolinát chromitý a biotin ve farmaceuticky přijatelném nosiči.

Tento vynález obsahuje zjištění, že dávky chromu v rozmezí od nejvyššího množství uvedeného v RDA až do pětinasobku tohoto množství podávané ve formě pikolinátu chromitého kombinované buď s nízkými nebo vysokými dávkami biotinu význačně podporují snížení hladin krevní glukózy a stabilizují hladiny krevní glukózy u jedinců s diabetem typu II. Toto snížení je znatelně vyšší než by bylo očekáváno, je-li složka podávána samostatně, což ukazuje na synergistický účinek.

Syntéza pikolinátu chromitého je popsána v U. S. 5,087,623. Tripikolinát chromitý a biotin jsou komerčně dostupné v prodejnách zdravé výživy, lékárnách a v jiných komerčních zdrojích. Aby se snížila potřeba inzulínu a nebo diabetických léků a ke snížení různých důležitých rizikových faktorů spojených s diabetem typu II, je počítáno s tím, že rozsah dávky chromu podávané pacientovi ve formě tripikolinátu chromitého bude přibližně mezi 50 a 1000 µg/den. V preferovaném uspořádání je toto množství přibližně mezi 500 a 1000 µg/den. S ohledem na biotinovou složku kombinované léčby je preferovaná denní dávka přibližně mezi 25 µg a 200 mg. Ještě vhodnější je denní dávka biotinu přibližně mezi 1 mg a 100 mg.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

Pro orální podávání mohou být pikolinát chromitý a biotin upraveny do formy tablet, vodních nebo olejových suspenzí, dispergovatelných prášků nebo granulí, emulzí, tvrdých nebo měkkých kapsulí, sirupu nebo tinktury. Prostředky zamýšlené k orálnímu použití mohou být připraveny podle kterékoli metody známé v oboru pro výrobu farmaceuticky přijatelných prostředků a takové prostředky mohou obsahovat jedno nebo více z následujících činidel: sladidla, ochucovací a aromatické látky, barviva a ochranné látky. Sladidla a ochucovací a aromatické látky budou zvyšovat chutnost přípravku. Tablety obsahující tripikolinát chromitý ve směsi s netoxickými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami vhodnými pro výrobu tablet jsou přijatelné. Farmaceuticky přijatelný znamená, že činidlo by mělo být přijatelné ve smyslu kompatibility s ostatními příměsmi přípravku (jakož i aby nedošlo k poškození pacienta). Takové pomocné látky zahrnují inertní rozpouštědla jako uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, laktóza, fosforečnan vápenatý nebo fosforečnan sodný, granulační a dezintegrační činidla jako je kukuřičný škrob nebo kyselina alginová, vazebná činidla jako škrob, želatina nebo akacia a lubrikační činidla jako je stearát hořečnatý, kyselina stearová nebo mastek. Tablety mohou být nepotahované nebo mohou být potaženy známými technikami, aby se zpomalila dezintegrace a absorpce v gastrointestinálním traktu a tím se zajistila nepřerušovaná aktivita během delší časové periody. Jako materiál způsobující toto časové zpoždění může například být použit glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát samostatně nebo v kombinaci s voskem.

Příklad 2:

Přípravky pro orální použití mohou být též uváděny ve formě tvrdých želatinových kapsulí, v nichž je aktivní složka smíchána s inertním pevným zřed'ovadlem, například uhličitanem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo kaolinem nebo ve formě měkkých želatinových kapsulí, v nichž je aktivní složka smíchána s vodou nebo olejovým médiem jako je podzemnicový olej, tekutý parafin nebo olivový olej.

Vodní suspenze mohou obsahovat komplex tripikolinátu chromitého podle tohoto vynálezu v příměsi s pomocnými látkami vhodnými pro výrobu vodních suspenzí. Takové pomocné látky zahrnují suspendační činidla jedno nebo více ochucovacích a aromatizačních činidel a jedno nebo více sladidel jako je sacharóza nebo sacharin.

Olejové suspenze mohou být tvořeny suspendováním aktivní složky v rostlinném oleji jako je podzemnicový olej, olivový olej, sezamový olej nebo kokosový olej nebo v minerálním oleji jako je tekutý parafin. Olejové suspenze mohou obsahovat zahušť'ovací činidlo jako je včelí vosk, tuhý parafin nebo cetylalkohol. Sladidla jak byla již výše uvedena a ochucovadla nebo aromata mohou být též přidána ke zvýšení chutnosti orálních přípravků. Tyto prostředky mohou být konzervovány přídavkem antioxidantů jako je kyselina askorbová. Dispergovatelné prášky a granule podle tohoto vynálezu vhodné k přípravě vodních suspenzí přídavkem vody zajišť'ují aktivní přísady ve směsi s dispergačním nebo zvlhčujícím činidlem, suspendačním činidlem a jedním nebo více konzervačními prostředky. Mohou být též přidány aditivní pomocné látky například sladidla, ochucovadla, aromata a barviva.

Příklad 3:

Sirupy a tinktury mohou být tvořeny se sladidly jako je glycerol, sorbitol nebo sacharóza. Takové přípravky mohou též obsahovat utišující prostředky a konzervační látky, ochucovadla, aromata nebo barviva.

Příklad 4:

Přípravky tripikolinátu chromitého pro parentální podávání mohou být ve formě sterilních injekčních přípravků, jako je sterilní injekční vodní nebo olejová suspenze. Tato suspenze může být tvořena podle metod dobře známých v oboru s použitím dispergačních nebo zvlhčovacích a suspendačních činidel. Sterilní injekční přípravek může být též sterilním injekčním roztokem nebo suspenzí v netoxickém parentálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle jako je roztok v 1,3-butandiolu. Vhodná ředidla obsahují například vodu, Ringerův roztok a izotomický roztok chloridu sodného. Navíc mohou být tradičně použity jako rozpouštědla nebo suspendační média netuhnoucí oleje. Pro tento účel může být použit jakýkoli nedráždivý netuhnoucí olej včetně syntetických mono nebo diglyceridů. Dále mohou být pro přípravu injekčních přípravků podobným způsobem použity mastné kyseliny jako je kyselina olejová.

Příklad 5:

Farmaceutické prostředky mohou být též ve formě emulzí typu olej – voda. Olejovou fází může být rostlinný olej jako je olivový nebo podzemnicový olej, minerální olej jako je tekutý parafin nebo jejich směsi. Vhodná emulgační činidla zahrnují přirozeně se vyskytující gummy jako je akáciová guma a guma tragantová (kozinec), přirozeně se vyskytující fosfatidy jako je lecitin se sojových bobů, estery nebo parciální estery odvozené z mastných kyselin a

hexitolových anhydridů jako je sorbitanmonooleát a kondenzační produkty těchto parciálních esterů s ethylenoxidem jako polyoxiethylen-sorbitanmonooleát. Emulze mohou též obsahovat sladidla, ochucovadla a aroma.

Množství tripikolinátu chromitého/biotinu, které může být kombinováno s nosným materiálem, se bude u jednotlivých dávek měnit v závislosti na léčeném pacientu a konkrétním způsobu podávání.

Výše uvedený popis vynálezu je zveřejněn výhradně proto, aby pomohl porozumět vynálezu. Je zřejmé, že variace vynálezu zahrnující všechny nyní známé nebo později zvažované vyvinuté ekvivalenty, spadají do oblasti vynálezu, která je limitována pouze následujícími nároky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití chromu pro výrobu prostředku pro snížení hypoglykemie a stabilizace hladiny sérové glukózy ve formě syntetického tripikolinátu chromitého v dávce mezi 50 a 1000 mikrogramy za den v kombinaci s biotinem v dávce přibližně mezi 25 mikrogramy a 200 miligramy za den, kde množství tripikolinátu chromitého a biotinu se posuzuje společně, aby byl zajištěn vyšší než pouze aditivní účinek.
2. Použití podle nároku 1 ve formě syntetického tripikolinátu chromitého v dávce přibližně mezi 500 a 1000 mikrogramy za den.
3. Použití podle nároku 1, kde biotin je v dávce přibližně mezi 1 miligramem a 100 miligramy za den.
4. Použití podle nároku 1, kde uvedený tripikolinát je ve farmaceuticky přijatelném nosiči.
5. Použití podle nároku 1, kde uvedený biotin je ve farmaceuticky přijatelném nosiči.
6. Použití podle nároku 1, kde uvedený tripikolinát chromitý je podáván orálně.
7. Použití podle nároku 1, kde uvedený biotin je podáván orálně.
8. Použití podle nároku 1, kde uvedený tripikolinát chromitý je podáván parenterálně.

9. Použití podle nároku 1, kde uvedený biotin je podáván parenterálně.
10. Farmaceutický prostředek obsahující chrom ve formě tripikolinátu chromitého a biotin a vyznačující se tím, že poměr chromu k biotinu je přibližně mezi 2 : 1 a 1 : 200 (hmotnostních) a množství tripikolinátu chromitého a biotinu se posuzují společně, aby byl zajištěn větší než pouze aditivní účinek.
11. Použití syntetického tripikolinátu chromitého v množství zajišťujícím přibližně mezi 50 a 1000 mikrogramy chromu za den v kombinaci s přibližně mezi 25 mikrogramy a 200 miligramy biotinu za den za účelem snížení hyperglykemie a stabilizace hladiny sérové glukózy jedince.
12. Použití podle nároku 11, kde uvedený syntetický tripikolinát chromitý zajišťuje přibližně mezi 500 a 1000 mikrogramy chromu za den.
13. Použití podle nároku 11, kde uvedený biotin je přítomen v množství přibližně mezi 1 miligramem a 100 miligramy.
14. Použití podle nároku 11, kde uvedený tripikolinát chromitý a uvedený biotin jsou ve farmaceuticky přijatelném nosiči.